

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 29 日 (29.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/090998 A1

(51) 国際特許分類: G01N 35/02, 1/38

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005260

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 23 日 (23.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-084353 2004 年 3 月 23 日 (23.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電
器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUS-
TRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5718501 大阪府門真市大
字門真 1 0 0 6 番地 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 亀井 明仁

(KAMEI, Akihito). 北脇 文久 (KITAWAKI, Fumi-
hisa). 河村 達朗 (KAWAMURA, Tatsurou). 中山 浩
(NAKAYAMA, Hiroshi). 重藤 修行 (SHIGETOU,
Nobuyuki).

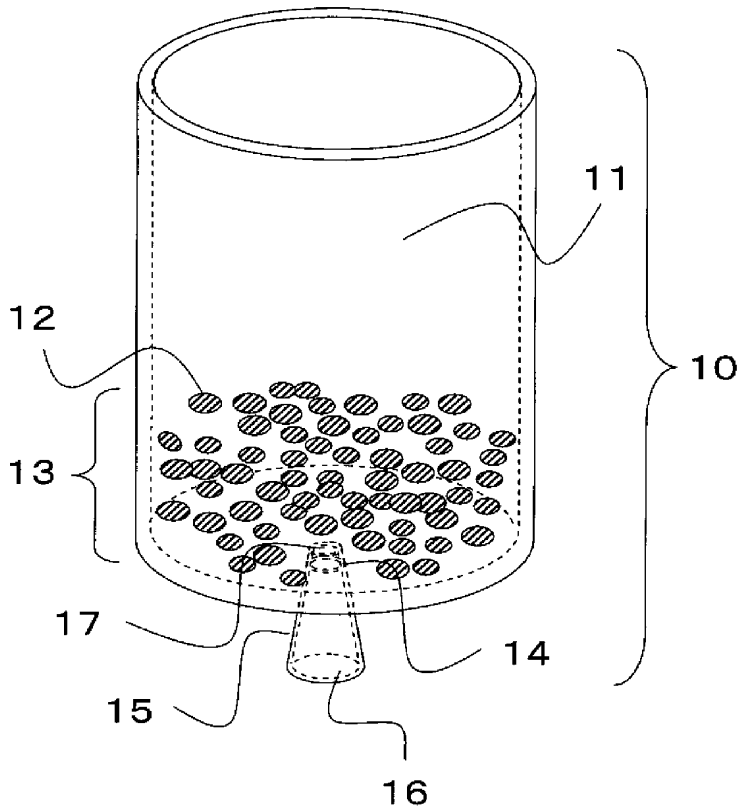
(74) 代理人: 石井 和郎, 外 (ISHII, Kazuo et al.); 〒5410041
大阪府大阪市中央区北浜 2 丁目 3 番 6 号 北浜山本
ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: AGITATING METHOD, CELL, MEASURING EQUIPMENT USING THE CELL, AND MEASURING METHOD

(54) 発明の名称: 攪拌方法、セルおよびこれを用いた測定装置、測定方法



(57) Abstract: A method is provided for speedily and simply agitating a sample solution and a reagent by using a cell having a simple constitution. The cell is provided with a sample solution holding part for holding a plurality of particles and the reagent, and a sample solution supplying port. The sample solution including an object to be measured is supplied to the sample solution holding part from the sample solution supplying port, and by movement of the particles due to flowage of the sample solution generated in the sample solution holding part by the sample solution supply, the reagent and the sample solution are mixed and agitated, and a mixed solution is obtained.

(57) 要約: 簡易な構成を有するセルを用い、迅速かつ簡便に試料液と試薬とを攪拌することができる攪拌方法を提供する。複数の粒子および試薬を有する試料液保持部と試料液供給口とを備えたセルを用い、被測定対象物を含む試料液を試料液供給口から試料液保持部に供給し、試料液の供給によって試料液保持部内において生じた試料液の流動に伴う粒子の動きにより、試薬と試料液とを混合・攪拌して混合液を得る。

WO 2005/090998 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

攪拌方法、セルおよびこれを用いた測定装置、測定方法

技術分野

- [0001] 本発明は、血液や尿などの試料液を化学的に分析する臨床検査などで利用される、試料液と試薬との攪拌方法に関する。さらに、本発明は、当該攪拌方法に好適なセルおよびこれを用いた測定装置、測定方法に関する。

背景技術

- [0002] 免疫化学分析検査装置や生化学分析装置などの検査装置では、分析用のセルなどの容器内で反応を効率良く生じさせ、また、測定の精度を保つために試料液と試薬とを攪拌することが行われる。

従来の攪拌技術としては、例えば磁気攪拌器で磁気回転子を回転させる技術(特許文献1)、ピエゾ素子を駆動源として用いて攪拌用ブレードを振動させる技術(特許文献2)、および反応カセットを回転させて重力により液体を移動させ、前記反応カセット内に設けられた、液体の流動を攪乱する手段に接触させて攪拌する技術(特許文献3)などが提案されていた。

特許文献1:特開平3-214049号公報

特許文献2:特開平4-363665号公報

特許文献3:特開平3-46566号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0003] しかしながら、特許文献1-3に示した従来の攪拌技術では、試料液または試薬の反応系への注入操作とは別に、駆動源により攪拌機構を作動させて攪拌操作を行うことが必要である。

具体的には、試料液または試薬の反応系への注入後、例えば特許文献1では磁気回転子を磁気発生装置により回転させる必要があり、特許文献2では攪拌用ブレードをピエゾ素子により振動させる必要があり、また、特許文献3ではステップモータなどを駆動源として反応カセットを回転させる必要があった。

[0004] したがって、従来の攪拌技術では、攪拌のための駆動源を新たに設ける必要があり、攪拌装置を含む検査機器の構成が複雑になってしまうという問題があった。

また、試料液または試薬の反応系への注入操作とは別に、攪拌操作を行う必要があり、試料液と試薬の反応系への注入から、試料液と試薬の反応系内での濃度に応じた正確な反応の測定ができるまでに、相当の時間を要するという問題があった。

[0005] 上記のような従来の問題は、特に現場での迅速で正確な測定が求められる定量型のPOCT(Point of Care Testing)検査機器において認められるものであり、今後定量型のPOCT検査機器がますます普及していくであろうことを考慮すると、上記問題は早急に解決されることが期待される。

そこで、本発明は、上記のような従来の問題を解決し、簡易な構成で迅速かつ簡便に試料液と試薬とを攪拌することができる攪拌方法、セルおよびこれを用いた測定装置、測定方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 上記のような従来の問題を解決すべく、本発明は、
被測定対象物を含む試料液と試薬とを攪拌する方法であって、
(A)複数の粒子および前記試薬を有する試料液保持部と、試料液供給口とを備えたセルを用い、前記試料液供給口から前記試料液保持部に、被測定対象物を含む試料液を供給する工程、および
(B)前記試料液の供給によって前記試料液保持部内において生じた前記試料液の流動に伴う前記粒子の動きにより、前記試料液と前記試薬とを攪拌し、前記試料液と前記試薬と前記粒子とを含む混合液を得る工程を含む
攪拌方法を提供する。

[0007] また、本発明は、
複数の粒子および試薬を有する試料液保持部と、試料液供給口とを備え、
前記粒子が、前記試料液供給口から前記試料液保持部内に供給された試料液の流動に伴って移動可能に前記試料液保持部に保持されており、
前記粒子の移動により前記試料液と前記試薬とが攪拌されるセルを提供する。

[0008] さらに、本発明は、

上記セルにおいて、前記試料液保持部に光を入射させるための光入射部、および前記試料液保持部から光を出射させるための光出射部をさらに備えるセルを保持するセル保持部、

前記セルの前記試料液供給口を通して前記試料液保持部に前記試料液を供給するための試料液供給部、

前記セルの前記光入射部に入射する光を出射するための光源、および

前記セルの前記光出射部から出射した光を検出するための光検出部を備え、前記光検出部において検出された光に基づいて、試料液中の被測定対象物を測定するための測定装置を提供する。

さらに、本発明は、

上記攪拌方法に加えて、

さらに、前記試料液保持部に光を入射させるための光入射部、および前記試料液保持部から光を出射させるための光出射部を備えたセルを用い、

(C) 前記光入射部を通して前記保持部内に光を入射させる工程、

(D) 前記光出射部を通して前記保持部外に出射した光を検出する工程、および

(E) 前記混合液中の前記粒子が沈降した後に検出された前記光に基づいて、前記試料液中に含まれる被測定対象物質を測定する工程を含む測定方法を提供する。

発明の効果

[0009] 本発明の攪拌方法、セルおよびこれを用いた測定装置によれば、簡易な構成で迅速かつ簡便に試料液と試薬とを攪拌することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1] 本発明の実施の形態1に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図2] 本発明の実施の形態2に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図3] 本発明の実施の形態3に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図4] 本発明の実施の形態4に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図5] 本発明の実施の形態5に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図6] 本発明の実施の形態6に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図7]本発明の実施の形態7に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図8]本発明の実施の形態8に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図9]本発明の実施の形態9に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

[図10]本発明の実施の形態9に係る攪拌装置の動作を説明するための図である。

[図11]本発明の実施の形態9における攪拌装置の変形例を示す斜視図である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明は、被測定対象物を含む試料液と試薬とを攪拌する方法に関し、(A)複数の粒子および前記試薬を有する試料液保持部と試料液供給口とを備えたセルを用い、前記試料液供給口から前記試料液保持部に、被測定対象物を含む試料液を供給する工程、および(B)前記試料液の供給によって前記試料液保持部内において生じた前記試料液の流動に伴う前記粒子の動きにより、前記試料液と前記試薬とを攪拌し、前記試料液と前記試薬と前記粒子とを含む混合液を得る工程を含む。

また、本発明のセルは、複数の粒子および試薬を有する試料液保持部と、試料液供給口とを備え、前記粒子が、前記試料液供給口から前記試料液保持部内に供給された試料液の流動に伴って移動可能に前記試料液保持部に保持されており、前記粒子の移動により前記試料液と前記試薬とが攪拌される。

[0012] このようにすると、試料液供給口から試料液保持部内に、試料液を流入させることにより、試料液保持部内に液体の流動を発生させることができる。この液体の流動に伴って、試料液保持部内に保持された複数の粒子が動くので、試料液と試薬とを攪拌して均一化することができる。このため、従来の均一系の反応測定用の検査装置で用いられる測定方法のように、試料液及び試薬を反応系に加える操作と攪拌操作とをそれぞれ個別に行っていた場合に比べて、反応のために試料液と試薬とを均一化するのに要する時間を短縮することができる。従って、本発明の攪拌方法を均一系の反応測定用の検査装置に適用すると、試料液と試薬との反応の測定時間を短縮することができる。

また、容器内への液体の試料液流入時の流動を利用して攪拌操作を行なわせることができるため、攪拌のための駆動源を新たに設ける必要がなく、構成が簡易になる。

以上のように、本発明によれば、簡易な構成で迅速かつ簡便に試料液と試薬とを攪拌することができる。

[0013] 本発明の攪拌方法、セルおよびこれを用いた測定装置、測定装置において、試料液としては、水溶性の試料液や、水に懸濁可能なコロイド粒子を含むコロイド液などが挙げられる。より具体的には、例えば、尿、血液、血漿、血清、唾液、細胞間質液、汗、涙などの体液、または生体成分を溶解した水溶液などが挙げられる。

[0014] また、上記試薬としては、試料液中に含まれる被測定対象物と反応性を有する物質を含むものであればよい。被測定対象物と反応性を有する物質としては、例えば、酵素、被測定対象物と抗原抗体反応を生じる免疫反応性物質、被測定対象物とリガンドレセプター反応を生じる物質等が挙げられる。この中で、特に被測定対象物と反応性を有する物質が、被測定対象物質と特異的に結合可能な特異結合物質であることが好ましい。特異結合物質としては、例えば、免疫反応性物質や、被測定対象物とリガンドレセプター反応を生じる物質などが挙げられる。

特に免疫反応性物質である抗体は、低分子化合物、蛋白質などの高分子化合物ならびに細菌およびウィルスなどと特異的に結合可能し得るため、利用範囲が広く好ましい。

また、反応を光学的に測定するために用いられる試薬が好ましい。

[0015] 本発明において用いる粒子は、必ずしも球状でなく任意の形状であってもよいが、上記粒子は水に不溶性で、比重が1よりも大きく、試料液内で沈降可能なものであればよい。また、試料液中で−1気圧〜+1気圧程度の水圧により生じた流動で容易に浮遊移動し、また移動後速やかに沈降する粒子を用いることが好ましい。

上記粒子を構成する材料としては、例えば、ガラス、海砂、シリカ、金属、ポリスチレン、ポリエチレン、アクリル、ポリプロピレンなどの樹脂などが挙げられる。また、上記粒子の粒径としては、400〜700 μm 程度であるのが好ましい。なかでも、粒径400〜700 μm 程度のガラス粒子や海砂などを用いることが好ましい。

[0016] また、試料液と試薬との混合液において、粒子の少なくとも表面の電荷と特異結合物質の電荷とが同じ極性を有するように、粒子及び特異結合物質が調整されていることが好ましい。

このようにすると、試料液との混合時に粒子と特異結合物質とが静電的に反発しあうため、この効果によって、粒子への特異結合物質の吸着を防止することができ、試料液中への特異結合物質の溶解、および試料液と特異結合物質との混合を促進することができる。

[0017] 具体的には、特異結合物質としてタンパク質を粒子に担持させる場合、pH4〜9程度の範囲内で一定の極性の電荷を維持することのできる官能基などを上記粒子表面に存在させればよい。

例えば、上記粒子として表面にアミノ基を有する粒子を用い、特異結合物質として抗体を用いた場合を想定する。アミノ基はpH4〜9程度の範囲内で正に帯電している。そのため、抗体の等電点pIが6.5であると仮定すると(ただし、一般的な抗体の等電点pIは6〜8である)、6.5よりも小さいpH(好ましくはpH4.5〜5.5程度)で、抗体を分子全体で正に帯電させて粒子に担持すれば、正に帯電した抗体と粒子表面の正電荷が反発し合い、粒子への抗体の吸着を阻止することができる。

一方、等電点が酸性側にあり中性付近で負に帯電しているタンパク質を、中性付近(例えばpH7.4)で特異結合物質として用いる場合には、粒子として表面に官能基としてスルホン酸基あるいはカルボキシル基を有するものを用いればよい。この場合、官能基とタンパク質はともに負に帯電しており、お互いに反発し合う。

[0018] また、本発明においては、上記試料液と粒子との混合時に、上記粒子の少なくとも表面の電荷と特異結合物質の電荷とが反発するpH変化を生じるように、緩衝剤を上記試薬に含ませておくことが好ましい。

このような構成によれば、混合時に上記粒子と特異結合物質とが静電的に反発し合うようにするためのpHの設定が容易となり、また、pHを安定化することができるため、粒子と特異結合物質との静電的な反発を再現性良く実現することができる。

試料液供給口から試料液保持部内に供給された試料液に試薬が溶解するように、粒子が試薬により被覆されていてもよい。このとき、粒子表面の全部を覆うように試薬が被覆されていても、粒子表面の一部のみを覆うように試薬が被覆されていてもよい。

。

このようにすると、粒子を被覆する試薬が試料液と触れることによって、試料液中に

溶解して粒子から脱離する。

- [0019] また、この際、粒子表面から周囲に向かって(すなわち、粒子表面の近傍から遠ざかるにつれて)、試薬の濃度勾配が生じる。この試薬の濃度勾配は粒子の近傍で高くなり、試薬の溶解に対して阻害要因となるが、粒子が液中を移動するため、粒子の近傍における溶解試薬の濃度が極端に高くなることを防止することができる。以上のように、試薬の溶解に対する阻害要因を緩和することができるため、試薬の試料液中への溶解も促進することができる。

さらに、粒子の移動によって生じる乱流によって、試料液と試薬とを攪拌して、両者の分散状態が均一化した混合液を得ることができる。

- [0020] 本発明において、上記粒子に試薬を被覆する場合には、個々の粒子の表面に個別に試薬で被覆してもよく、複数個の粒子の表面をまとめて上記試薬で被覆するようにしてもよい。

なかでも、個々の粒子の表面を個別に上記試薬で被覆するのが好ましい。なぜなら、個々の粒子を上記試薬で被覆すれば、試薬と試料液との接触面積を多くすることができるとともに、得られる混合液中において粒子の流動性の確保が容易となり、上記試薬の溶解を促進することができるからである。

- [0021] また、試薬は乾燥状態であることが好ましい。試薬を乾燥状態とする方法としては、風乾や凍結乾燥等が挙げられるが、なかでも、試薬の溶解性および活性維持の観点からは、凍結乾燥を用いることが好ましい。

試薬が被覆された粒子を個別に存在させることは、例えば、1個の粒子上に適量の試薬を凍結乾燥させることによって実現可能である。また、試薬に複数の粒子を混合し、得られる混合物を凍結乾燥して、凍結乾燥物を得た後、粒子が個別に存在できるように凍結乾燥物を粉碎してもよい。後者の方法は、試薬により粒子を被覆する操作の簡便性の観点からは、前者の方法に優る。

- [0022] また、本発明において、粒子に、特異結合物質が前記粒子に吸着することを阻害する物質(吸着阻害物質)が担持されていることが好ましい。

このような構成によれば、特異結合物質が粒子に非特異的に吸着して、試料液中に溶解しなくなることにより被測定対象物との反応に関与できなくなるのを防止するこ

とができるので、より効率的に被測定対象物と特異結合物質との反応を行わせることができる。特異結合物質が粒子に吸着することを阻害する物質としては、シリコン、試料液と試薬との反応に関与しない蛋白質などが挙げられる。

[0023] ここで、上記特異結合物質が粒子に吸着することを阻害する物質が、試料液中の被測定対象物が粒子に吸着することも阻害することが好ましい。上記特異結合物質が粒子に吸着することを阻害する物質は、粒子の表面を覆うように設けられていることが好ましい。さらに、前記物質は、試料液と試薬との反応に関与しないことが好ましい。

例えば、免疫測定用試薬を用いる場合には、特異結合物質が前記粒子に吸着することを阻害する物質としてカゼイン、ウシ血清アルブミン、ゼラチンなどを用いることができる。例えば、ガラス粒子を1重量%のカゼインを含む溶液中で1時間以上インキュベートすることにより、粒子の周囲にカゼインを吸着させて、粒子表面を不活化することができる。

[0024] また、本発明において、粒子の表面には、被測定対象物と特異結合物質との反応を阻害する物質(反応阻害物質)を吸着する物質が設けられていることも好ましい。

このような構成によれば、試料液と試薬とが混合された溶液中から、被測定対象物と特異結合物質との反応を阻害する物質を除去することができるので、より効率的に被測定対象物と特異結合物質との反応を行わせることができる。反応阻害物質を吸着する物質としては、例えば、反応阻害物質に対するレセプター分子や、反応阻害物質に対して特異的に結合可能な免疫反応性物質などがある。

[0025] ここで、上記反応阻害物質を吸着する物質は、粒子の表面を覆うように設けられていることが好ましい。さらに前記吸着物質は、被測定対象物と特異結合物質との反応に関与しないことが好ましい。

例えば、粒子としてガラス粒子を用い、この周囲に、上記吸着物質を設けるためには、ガラス粒子を、前記吸着物質を含む溶液中でインキュベートし、ガラス粒子の周囲に前記吸着物質を吸着させればよい。

[0026] 例えば、試料液がヒトの血液、血漿、血清、尿などの場合で、動物由来抗体を用いた免疫反応測定用試薬により、試料液中の対象物質と反応させる場合には、試料液

中に前記動物由来抗体に対するヒト由来抗体が存在し、このヒト由来抗体により、試料液中の対象物質と試薬との反応が阻害される事例が知られている。

このような場合には、ガラス粒子を、0.1mg/ml程度のヒト由来抗体に対する抗体を含む溶液中で1時間以上インキュベートし、ガラス粒子の周囲にヒト由来抗体に対する抗体を吸着させればよい。

- [0027] 阻害物質であるヒト由来抗体を、ガラス粒子周囲に設けたヒト由来抗体に対する抗体で結合させた後、ガラス粒子を沈降させると、阻害物質であるヒト由来抗体を容器内で局在化させることができる。このようにすると、動物由来抗体に対するヒト由来抗体が、試薬中の動物由来抗体と結合することを制限し、試薬中の動物由来抗体と試料液中の対象物質との反応を、動物由来抗体に対するヒト由来抗体が阻害するのを抑制することができる。

また、血液サンプルを用いて細菌感染症などの場合に含有量が増加するCRP(C反応性タンパク質)を測定する場合には、リウマチ因子が測定に悪影響を与えることが知られているが、リウマチ因子を結合する抗体を粒子周囲に吸着させ配置することにより、上記と同様の方法で、リウマチ因子の影響を除くことができる。

- [0028] 本発明のセルを構成する容器の材料としては、試料液および試薬に対して不溶性のものであれば特に限定されないが、内部が目視可能な程度に透明な材料であることが好ましい。内部が目視可能であると、容器内での試料液と試薬との攪拌状況を容易に確認することができ、トラブル時の対処を迅速に行うことができ、また、試料液と試薬との反応を目視によって判定することもできる。

具体的には、例えばガラス、ポリスチレン、ポリエチレン、アクリル、ポリプロピレン等が挙げられる。

- [0029] また、上記容器は、試料液および試薬が非特異的に吸着しにくい材料で構成されているのが好ましい。または、上記容器を、試料液および試薬の非特異的な吸着を防止するための処理を施した材料で構成してもよい。

例えば、蛋白質、ペプチドもしくはDNA等を含む試薬、または蛋白質、ペプチドもしくはDNA等を被測定対象物として含む試料液を用いる場合、ポリプロピレンを用いるのが好ましい。ポリプロピレンには、蛋白質、ペプチドおよびDNAが非特異的に吸

着しにくいからである。

- [0030] また、蛋白質、ペプチドおよびDNA等が比較的非特異的に吸着し易いガラスまたはポリスチレンで上記容器を構成する場合は、容器の内表面を、試料液と特異結合物質との反応に関与せず、また阻害しない材料で、コーティングすればよい。

このようなコーティングに用いる材料としては、シリコンや、試料液と試薬との反応に関与しない蛋白質等が挙げられる。

- [0031] また、本発明のセルにおいては、試料液供給口から前記試料液保持部内に流入した前記試料液が前記試料液保持部の内壁面に沿って移動するように、前記試料液供給口が配置されていることが好ましい。

特に、試料液保持部内に供給された試料液の流動が、試料液保持部の内壁面に沿った旋回流となるように、上記試料液供給口を設けるのが好ましい。このようにすると、試料液保持部内で試料液の流動を効率的に起こすことが可能となり、粒子の浮遊および移動を促進でき、試料液と試薬との攪拌混合効果を高めることができる。

- [0032] また、上記試料液供給口の外側の開口部の口径が、上記試料液供給口の内側の開口部の口径よりも大きいことが好ましい。

このような構成によれば、容器の外部から容器の内部への試料液の流入速度を高めることができるため、容器内でより速い試料液の流動を生じさせることができる。また、粒子の浮遊・移動を促進することができ、試料液と試薬との攪拌混合効果を高めることができる。

- [0033] また、本発明においては、上記セルが、当該試料液保持部に光を入射させるための光入射部、および前記試料液保持部から光を出射させるための光出射部を備えていることが好ましい。

このような構成によれば、光学測定のために、試料液と試薬との混合液を別の光学セルに移し替える必要がなくなり、攪拌によって生じた反応を速やかに分光測定することができ、測定時間をより短縮することができる。また、特に反応の過渡的な変化を測定する場合に、タイムロスが少なく、過渡的变化を確実に捉えることができる。さらに、混合液を別の光学セルに移し替えるための機構が不要なため、装置構成を簡略化することができる。

- [0034] 上記光入射部および光出射部は、実質的に平坦であって光学的に実質的に透明な材料で構成される。光出射部の面は光入射部の面に対して実質的に平行に配置されていてもよい。このようにすると、光入射部から試料液保持部内に入射し、試料液保持部内に収容されている試料液と試薬との混合液を透過した光を、光出射部を通して試料液保持部外に出射させることができる。そのため、吸光度または濁度の測定のために好適なセルを提供することができるのである。
- [0035] また、光出射部の面は光入射部の面に対して実質的に垂直に配置されていてもよい。このようにすると、光入射部から試料液保持部内に入射し、試料液保持部内に収容されている試料液と試薬との混合液内で散乱した光、または光入射部から試料液保持部内に入射した光に起因して前記混合液内で発生した蛍光を、光出射部を通して試料液保持部外に出射させることができる。そのため、散乱強度または蛍光測定のために好適なセルを提供することができる。
- [0036] なお、光入射部および光出射部を構成する光学的に実質的に透明な材料としては、例えば石英ガラスまたはポリスチレンを用いるのが好ましい。これらの材料は、可視光域における透明性に優れ、可視光域における光学測定に好適である。
- [0037] さらに、本発明の測定装置は、上記セルを保持するセル保持部、前記セルの前記試料液供給口を通して前記試料液保持部に前記試料液を供給するための試料液供給部、前記セルの前記光入射部に入射する光を出射するための光源、および前記セルの前記光出射部から出射した光を検出するための光検出部を備え、前記光検出部において検出された光に基づいて試料液中の被測定対象物を測定する。
- ここで試料液供給部が、試料液供給口を通して試料液保持部に試料液を吸引するための試料液吸引手段であることが好ましい。試料液吸引手段としては、例えばプランジャー、シリンジなどが挙げられる。
- また、本発明の測定方法は、上記の攪拌方法に加えて、
- さらに、前記試料液保持部に光を入射させるための光入射部、および前記試料液保持部から光を出射させるための光出射部を備えたセルを用い、
- (C) 前記光入射部を通して前記保持部内に光を入射させる工程、
- (D) 前記光出射部を通して前記保持部外に出射した光を検出する工程、および

(E) 前記混合液中の前記粒子が沈降した後に検出された前記光に基づいて、前記試料液中に含まれる被測定対象物質を測定する工程を含む。

以下において、図面を参照しながら本発明の実施の形態についてより詳細に説明するが、本発明は、これらのみに限定されるものではない。

[0038] [実施の形態1]

図1は、本発明の実施の形態1に係るセルを用いた攪拌装置の構造を示す概略斜視図である。図1に示すように、本実施の形態の攪拌装置10は有底円筒形の容器11を含み、容器11の試料液保持部13には、試料液中に含まれる被測定対象物と抗原抗体反応を生じる免疫反応性物質(特異結合物質)を含む免疫反応測定用試薬を被覆した試薬被覆粒子12が保持されている。

この粒子12は、試料液保持部13における試料液等の液体の流動に伴って移動可能なように、試料液保持部13に保持されている。

[0039] また、試料液を入れるための試料液供給口は、容器11の開口部14と、開口部14と接続して容器11の壁を貫通する管15とで構成されている。ここで、容器11の外側に位置する管15の開口部16の口径は、容器11の内側に位置する管15の開口部17の口径よりも大きくなっている。

容器11は透明なポリプロピレンで構成されており、容器11の内部を目視することが可能である。試薬被覆粒子12を構成する粒子としては、粒径約 $550\mu\text{m}$ のガラス粒子の表面をポリリジンによりコーティングして正電荷を帯びさせて得られる粒子(ポリリジンコート粒子)を用いる。

[0040] 粒子への試薬の被覆は以下のように行う。等電点が6.5の免疫反応測定用試薬である抗体を含む溶液と、複数のポリリジンコートガラス粒子とを混合し、得られる混合物をpH7.5の条件下で凍結乾燥して凍結乾燥物を得、試薬被覆粒子が個別に存在できるように前記凍結乾燥物を粉砕する。

また、試料液と試薬被覆粒子との混合時のpHを5.0に維持することができるように、予め調製したクエン酸緩衝剤を試料液保持部13に滴下しておく。

[0041] つぎに、本実施の形態の攪拌装置10の動作を説明する。

まず、開口部16から試料液として尿を流入させることにより、容器11の開口部14を

通して容器11内に試料液を供給する。この供給により生じる容器11内部での液体の流動により、試料液保持部13にある試薬被覆粒子12を浮遊および移動させ、この粒子12の動きにより、免疫反応測定用試薬を溶解させ、容器11内の試料液と免疫反応測定用試薬およびクエン酸緩衝剤とを混合・攪拌する。

[0042] 本実施の形態によれば、容器11の開口部14から容器11内に、試料液を流入させることにより、容器11内に液体の流動を発生させることができる。この液体の流動に伴って、容器11内に保持された複数の試薬被覆粒子12が動くので、免疫反応測定用試薬を溶解させ、また、試料液と免疫反応測定用試薬およびクエン酸緩衝剤とを混合・攪拌して均一化した混合液を得ることができる。

このため、従来の攪拌装置のように、試料液および試薬を反応系に加える操作と攪拌操作とをそれぞれ個別に行っていた場合に比べて、試料液と試薬とを均一化するのに要する時間を短縮することができる。

[0043] また、粒子に免疫反応測定用試薬を被覆しているため、粒子の移動により、試料液との接触によって免疫反応測定用試薬が溶解して形成される粒子付近の前記試薬の濃度勾配（試薬被覆粒子の近傍に生じる溶解した試薬の濃度勾配）が高くなることを防止することができ、粒子に被覆された試薬の試料液への溶解を促進することができる。

また、粒子周囲に特異結合物質を被覆しているため、容器壁面等の特異結合物質を担持する場合に比べて、担持のための表面積を大きくすることができ、試料液保持部内に特異結合物質をより多く保持することができる。

[0044] また、本実施の形態のように試薬被覆粒子12を調製し、試料液との混合時のpHを5.0に維持すると、免疫反応測定用試薬中の特異結合物質である抗体の等電点は6.5であるため当該抗体は正に帯電し、粒子表面のポリリジンは正電荷を持っているため、粒子の表面は正に帯電する。これによって、粒子と粒子に被覆された抗体は電氣的に反発し合い、抗体の粒子からの脱離を促進することができる。

また、容器11内への試料液流入時の液体の流動を利用して攪拌操作を行なわせることができるため、攪拌のための駆動源を新たに設ける必要がなく、構成が簡易である。

以上のように、本実施の形態によれば、簡易な構成で迅速かつ簡便に試料液と試薬とを攪拌することができる。

[0045] また、容器11の外側に面する管15の開口部16の口径は、容器11の内側に面する管15の開口部17の口径よりも大きくなっているので、容器11の外部から容器11の内部への流体の流入速度が高く、容器11内でより速い流体の流動を生じさせることができる。これにより試薬被覆粒子12の浮遊・移動を促進することができ、試料液と免疫反応測定用試薬との混合・攪拌効果を高くすることができる。

[0046] [実施の形態2]

つぎに、本発明の実施の形態2に係るセルを用いた攪拌装置を、図2を参照しながら説明する。図2は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態の攪拌装置20は、管25の配置されている位置が異なる以外は、実施の形態1の測定装置と同じである。

ここで、容器21の試料液保持部23には試薬被覆粒子22が保持され、容器21の外側に面する管25の開口部26の口径は、容器21の内側に面する管25の開口部27の口径よりも大きくなっているが、実施の形態1と異なり、図2に示すように、開口部24から容器21内に流入した試料液が容器21の壁の内壁面に沿って移動するように管25が設けられている。

[0047] 本実施の形態によれば、上記実施の形態1と同様の作用効果が得られるが、さらに、開口部24から流入した試料液が容器21の内壁面に沿って旋回流を形成する。形成された旋回流によって、容器21内で液体の流動を効率的に起こすことができ、試薬被覆粒子22の浮遊・移動を促進することができる。したがって、実施の形態1に比べて、試料液中への試薬の溶解効果と、試料液と試薬との攪拌・混合効果とを、さらに高めることができる。

[0048] [実施の形態3]

つぎに、本発明の実施の形態3に係るセルを用いた攪拌装置を、図3を参照しながら説明する。図3は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態に係る攪拌装置30は、容器31内に光を入射させるための光入射部、および前記容器31外に光を出射させるための光出射部を備えていること以外は、

上記実施の形態1の攪拌装置と同じである。

ここで、容器31の試料液保持部33には試薬被覆粒子32が保持され、試料液供給口は、容器31の開口部34と、開口部34と接続して容器31の壁を貫通する管35とで構成されている。容器31の外側に面する管35の開口部36の口径は、容器31の内側に面する管35の開口部37の口径よりも大きくなっている。

[0049] そして、容器31の壁面には、光入射部として機能する入射光用窓381および光出射部として機能する透過光用窓382を含む光学測定部38が設けられている。

入射光用窓381および透過光用窓382は、実質的に平坦で光学的に透明な材料であるポリスチレンにより構成されており、透過光用窓382の面は入射光用窓381の面に対して実質的に平行な位置に配置されている。

[0050] 本実施の形態によれば、上記実施の形態1と同様の作用効果が得られるが、さらに、光学測定を容易かつ確実に行うことができる。

試料液を容器31内に供給してから所定時間経過後、光源(図示せず)から光を、入射光用窓381に対してほぼ垂直に照射する。入射光は、入射光用窓381から容器31内に入射し、容器31内に収容されている試料液と試薬との混合液内を透過した後、透過光用窓382を通して容器31外に出射する。出射光を、受光部(図示せず)において受光する。混合液中の粒子が沈降した後に、受光部において受光された光の強度に基づいて前記混合液の吸光度または濁度を求めることにより、攪拌によって生じた試料液と試薬との反応を測定することができる。

[0051] 以上のように、本実施の形態に係る攪拌装置30は、光入射部として機能する入射光用窓381および光出射部として機能する透過光用窓382を含む光学測定部38を備えているため、光学測定を行う際に、容器31から上記混合液を別の光学セルへ移し替える必要がなく、攪拌によって生じる反応を速やかに分光測定することができる。そのため測定時間をより短縮することができる。また、特に反応の過渡的な変化を測定する場合に、タイムロスが少なく、過渡的变化を確実に捉えることができる。さらに、光学セルへ上記混合液を移し替えるための機構が不要なため、測定装置の構成を簡略化することができる。

[0052] [実施の形態4]

つぎに、本発明の実施の形態4に係るセルを用いた攪拌装置を、図4を参照しながら説明する。図4は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態に係る攪拌装置40は、容器41内に光を入射させるための光入射部、および前記容器41外に光を出射させるための光出射部を備えていること以外は、上記実施の形態2の攪拌装置と同じである。

ここで、容器41の試料液保持部43には試薬被覆粒子42が保持され、試料液供給口は、容器41の開口部44と、開口部44と接続して容器41の壁を貫通する管45とで構成されている。容器41の外側に面する管45の開口部46の口径は、容器41の内側に面する管45の開口部47の口径よりも大きくなっている。

[0053] そして、容器41の壁面には、光入射部として機能する入射光用窓481および光出射部として機能する透過光用窓482を含む光学測定部48が設けられている。

入射光用窓481および透過光用窓482は、実質的に平坦で光学的に透明な材料であるポリスチレンにより構成されており、透過光用窓482の面は入射光用窓481の面に対して実質的に平行な位置に配置されている。

[0054] 本実施の形態によれば、上記実施の形態2と同様の作用効果が得られるが、さらに、光学測定を容易かつ確実に行うことができる。

試料液を容器41内に供給してから所定時間経過後、光源(図示せず)から光を、入射光用窓481に対してほぼ垂直に照射する。入射光は、入射光用窓481から容器41内に入射し、容器41内に収容されている試料液と試薬との混合液内を透過した後、透過光用窓482を通して容器41外に出射する。出射光を、受光部(図示せず)において受光する。混合液中の粒子が沈降した後に、受光部において受光された光の強度に基づいて前記混合液の吸光度または濁度を求めることにより、攪拌によって生じた試料液と試薬との反応を測定することができる。

[0055] 以上のように、本実施の形態に係る攪拌装置40は、光入射部として機能する入射光用窓481および光出射部として機能する透過光用窓482を含む光学測定部48を備えているため、光学測定を行う際に、容器41から上記混合液を別の光学セルへ移し替える必要がなく、攪拌によって生じる反応を速やかに分光測定することができる。そのため測定時間をより短縮することができる。また、特に反応の過渡的な変化を測

定する場合に、タイムロスが少なく、過渡的变化を確実に捉えることができる。さらに、光学セルへ上記混合液を移し替えるための機構が不要なため、測定装置の構成を簡略化することができる。

[0056] [実施の形態5]

つぎに、本発明の実施の形態5に係るセルを用いた攪拌装置を、図5を参照しながら説明する。図5は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態に係る攪拌装置50は、容器51内に光を入射させるための光入射部、および前記容器51外に光を出射させるための光出射部を備えていること以外は、上記実施の形態1の攪拌装置と同じである。

ここで、容器51の試料液保持部53には試薬被覆粒子52が保持され、試料液供給口は、容器51の開口部54と、開口部54と接続して容器51の壁を貫通する管55とで構成されている。容器51の外側に面する管55の開口部56の口径は、容器51の内側に面する管55の開口部57の口径よりも大きくなっている。

[0057] そして、容器51の壁面には、光入射部として機能する入射光用窓581および光出射部として機能する散乱光用窓582を含む光学測定部58が設けられている。

入射光用窓581および散乱光用窓582は、実質的に平坦で光学的に透明な材料であるポリスチレンにより構成されており、散乱光用窓582の面は入射光用窓581の面に対して実質的に垂直な位置に配置されている。

[0058] 本実施の形態によれば、上記実施の形態1と同様の作用効果が得られるが、さらに、光学測定を容易かつ確実に行うことができる。

試料液を容器51内に供給してから所定時間経過後、光源(図示せず)から光を、入射光用窓581に対してほぼ垂直に照射する。入射光は、入射光用窓581から容器51内に入射し、容器51内に収容されている試料液と試薬との混合液内で散乱して、散乱光が散乱光用窓582を通して容器51外に出射する。もしくは、入射光に起因して前記混合液内で発生した蛍光が、散乱光用窓582を通して容器51外に出射する。

出射光または蛍光を、受光部(図示せず)において受光する。混合液中の粒子が沈降した後に、受光部において受光された光の強度に基づいて前記混合液の散乱

度または蛍光強度を求めることにより、攪拌によって生じた試料液と試薬との反応を測定することができる。

[0059] 以上のように、本実施の形態に係る攪拌装置50は、光入射部として機能する入射光用窓581および光出射部として機能する散乱光用窓582を含む光学測定部58を備えているため、光学測定を行う際に、容器51から上記混合液を別の光学セルへ移し替える必要がなく、攪拌によって生じる反応を速やかに分光測定することができる。そのため測定時間をより短縮することができる。また、特に反応の過渡的な変化を測定する場合に、タイムロスが少なく、過渡的变化を確実に捉えることができる。さらに、光学セルへ上記混合液を移し替えるための機構が不要なため、測定装置の構成を簡略化することができる。

[0060] [実施の形態6]

つぎに、本発明の実施の形態6に係るセルを用いた攪拌装置を、図6を参照しながら説明する。図6は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態に係る攪拌装置60は、容器61内に光を入射させるための光入射部、および前記容器61外に光を出射させるための光出射部を備えていること以外は、上記実施の形態2の攪拌装置と同じである。

ここで、容器61の試料液保持部63には試薬被覆粒子62が保持され、試料液供給口は、容器61の開口部64と、開口部64と接続して容器61の壁を貫通する管65とで構成されている。容器61の外側に面する管65の開口部66の口径は、容器61の内側に面する管65の開口部67の口径よりも大きくなっている。

[0061] そして、容器61の壁面には、光入射部として機能する入射光用窓681および光出射部として機能する散乱光用窓682を含む光学測定部68が設けられている。

入射光用窓681および散乱光用窓682は、実質的に平坦で光学的に透明な材料であるポリスチレンにより構成されており、散乱光用窓682の面は入射光用窓681の面に対して実質的に垂直な位置に配置されている。

[0062] 本実施の形態によれば、上記実施の形態2と同様の作用効果が得られるが、さらに、光学測定を容易かつ確実に行うことができる。

試料液を容器61内に供給してから所定時間経過後、光源(図示せず)から光を、

入射光用窓681に対してほぼ垂直に照射する。入射光は、入射光用窓681から容器61内に入射し、容器61内に収容されている試料液と試薬との混合液内で散乱して、散乱光が散乱光用窓682を通して容器61外に出射する。もしくは、入射光に起因して前記混合液内で発生した蛍光が、散乱光用窓682を通して容器61外に出射する。

出射光または蛍光を、受光部(図示せず)において受光する。混合液中の粒子が沈降した後に、受光部において受光された光の強度に基づいて前記混合液の散乱度または蛍光強度を求めることにより、攪拌によって生じた試料液と試薬との反応を測定することができる。

[0063] 以上のように、本実施の形態に係る攪拌装置60は、光入射部として機能する入射光用窓681および光出射部として機能する散乱光用窓682を含む光学測定部68を備えているため、光学測定を行う際に、容器61から上記混合液を別の光学セルへ移し替える必要がなく、攪拌によって生じる反応を速やかに分光測定することができる。そのため測定時間をより短縮することができる。また、特に反応の過渡的な変化を測定する場合に、タイムロスが少なく、過渡的变化を確実に捉えることができる。さらに、光学セルへ上記混合液を移し替えるための機構が不要なため、測定装置の構成を簡略化することができる。

[0064] [実施の形態7]

つぎに、本発明の実施の形態7に係るセルを用いた攪拌装置を、図7を参照しながら説明する。図7は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態に係る攪拌装置70は、光学測定部の構成を変えた以外は、上記実施の形態3の攪拌装置と同じである。

ここで、容器71の試料液保持部73には試薬被覆粒子72が保持され、試料液供給口は、容器71の開口部74と、開口部74と接続して容器71の壁を貫通する管75とで構成されている。容器71の外側に面する管75の開口部76の口径は、容器71の内側に面する管75の開口部77の口径よりも大きくなっている。

[0065] 上記実施の形態3においては、容器31に光学測定部38が設けられているが、本実施の形態においては、容器71の上部開口部71aに連結された有底筒状の光学測

定部78が設けられている。この光学測定部78の底部には上部開口部71aに連通する開口部が設けられており、光学測定部78と容器71との間で液体の移動が可能なように構成されている。

光学測定部78は、実質的に平坦で光学的に透明なポリスチレンで構成されている。光学測定部78を構成する面のうち、互いに対向する2つの面が、それぞれ光入射部である光学測定用窓781、および光出射部である光学測定用窓782として機能する。

[0066] 本実施の形態によれば、上記実施の形態3と同様の作用効果が得られる。さらに、光学測定部の形状を本実施の形態のような構成にすることによって、容器壁面の一部に対して、光学的に透明になるように特殊な加工、研磨をする必要がなく、装置の構成が容易となる。例えば、底部に穴を開けた市販の光学セルの下部に、試料液または試薬を入れるための開口部と試料液保持部とを持つ容器を接合することによって形成することもできる。また、このようにすると、市販の分光測定機器のセルホルダーに対して適合するものを構成可能であるため、汎用性の高い光学測定可能なセルを提供することができる。

[0067] なお、本実施の形態では、光学測定部を構成する面のうち、互いに対向する2つの面が、それぞれ光入射部である光学測定用窓、及び光出射部である光学測定用窓として機能する場合について説明したが、それに限らず、光学測定部を構成する面のうち、互いに直交する2つの面が、それぞれ光入射部である光学測定用窓、及び光出射部である光学測定用窓として機能するようにしてもよい。また、光学測定用窓の数は2つに限らず、3つ以上であってもよい。

[0068] [実施の形態8]

つぎに、本発明の実施の形態8に係るセルを用いた攪拌装置を、図8を参照しながら説明する。図8は、本実施の形態に係る攪拌装置の構造を示す斜視図である。

本実施の形態に係る攪拌装置80は、光学測定部の構成を変えた以外は、上記実施の形態4の攪拌装置と同じである。

ここで、容器81の試料液保持部83には試薬被覆粒子82が保持され、試料液供給口は、容器81の開口部84と、開口部84と接続して容器81の壁を貫通する管85とで

構成されている。容器81の外側に面する管85の開口部86の口径は、容器81の内側に面する管85の開口部87の口径よりも大きくなっている。

[0069] 上記実施の形態4においては、容器41に光学測定部48が設けられているが、本実施の形態においては、容器81の上部開口部81aに連結された有底筒状の光学測定部88が設けられている。この光学測定部88の底部には上部開口部81aに連通する開口部が設けられており、光学測定部88と容器81との間で液体の移動が可能なように構成されている。

[0070] 光学測定部88は、実質的に平坦で光学的に透明なポリスチレンで構成されている。光学測定部88を構成する面のうち、互いに対向する2つの面が、それぞれ光入射部である光学測定用窓881、および光出射部である光学測定用窓882として機能する。

本実施の形態によれば、上記実施の形態4と同様の作用効果が得られる。さらに、光学測定部の形状を本実施の形態のような構成にすることによって、容器壁面的一部分に対して、光学的に透明になるように特殊な加工、研磨をする必要がなく、装置の構成が容易となる。例えば、底部に穴を開けた市販の光学セルの下部に、試料液または試薬を入れるための開口部と試料液保持部とを持つ容器を接合することによって形成することもできる。また、このようにすると、市販の分光測定機器のセルホルダーに対して適合するものを構成可能であるため、汎用性の高い光学測定可能なセルを提供することができる。

[0071] なお、本実施の形態では、光学測定部を構成する面のうち、互いに対向する2つの面が、それぞれ光入射部である光学測定用窓、及び光出射部である光学測定用窓として機能する場合について説明したが、それに限らず、光学測定部を構成する面のうち、互いに直交する2つの面が、それぞれ光入射部である光学測定用窓、及び光出射部である光学測定用窓として機能するようにしてもよい。また、光学測定用窓の数は2つに限らず、3つ以上であってもよい。

[0072] [実施の形態9]

つぎに、本発明の実施の形態9に係るセルを用いた攪拌装置(分析装置)を、図9および10を参照しながら説明する。図9は、本実施の形態に係る分析装置の構造を

示す概略斜視図である。また、図10は、図9に示す分析装置100の動作を説明するための図である。

本実施の形態に係る分析装置100は、筐体91と、プランジャー92を具備するシリンダーで構成された攪拌装置(本発明のセルに相当)99とを含み、攪拌装置99は筐体91内に備えられている。また、上記シリンダーは横断面が矩形であり、各側面部分が入射光用窓933、透過光用窓931および散乱光用窓932の役割を果たしている。また、上記シリンダーの下部は次第に細くなるテーパ状となっており、先端の開口部が試料液供給口98の役割を果たす。

[0073] そして、筐体91内における攪拌装置99の側面部分には、光源95、透過光検出用ディテクター941および散乱光検出用ディテクター942が備えられている。透過光検出用ディテクター941および散乱光検出用ディテクター942には、それぞれ可視測光用フォトダイオードを使用する。

また、透過光用窓931の面が入射光用窓933の面に対して平行になるように、かつ散乱光用窓932の面が入射光用窓933の面に対して垂直になるように、透過光用窓931、散乱光用窓932および入射光用窓933を配する。

[0074] 攪拌装置99内には試料液供給口98に

、試料液中に含まれる被測定対象物と抗原抗体反応を生じる免疫反応性物質を含む免疫反応測定用試薬を被覆した試薬被覆粒子96を配置する。

[0075] 入射光用窓933、透過光用窓931および散乱光用窓932は、実質的に平坦で光学的に透明なポリスチレンで作製する。また、光源95に対して、入射光用窓933の面は垂直になるように配置されており、透過光検出用ディテクター941の検出面および散乱光検出用ディテクター942の検出面が、それぞれ、透過光用窓931および散乱光用窓932に対して垂直になるように設定する。

攪拌装置99のその他の部分はポリプロピレンで作製する。また、試薬被覆粒子96としては、上記実施の形態1と同様のものを用いる。

[0076] 続いて、図10を用いて、本実施の形態における分析装置100の動作について説明する。図10の(a)に示すように、まず、ビーカー102中の試料液101に試料液供給口98を漬け、プランジャー92を上方に引くと、試料液101が試料液供給口98から

流入し、その流動によって試薬被覆粒子96が巻き上がる。これにより、攪拌装置99内において試料液101中に懸濁されるとともに、試薬被覆粒子96の動きによって、試薬被覆粒子96の表面に被覆された試薬が試料液101中に溶解する。

そして、図10の(b)に示す位置までプランジャー92を引っ張って止めると、試薬被覆粒子96の浮遊は、入射光用窓933、透過光用窓931、散乱光用窓932の位置にまで及ぶ。

[0077] しかし、試薬被覆粒子96から試薬が溶解した後の粒子は、比重が大きいので、図10の(c)および(d)に示すように、入射光用窓933、透過光用窓931、散乱光用窓932の位置より下に次第に沈降する。これにより、試料液101中の被測定対象物と試薬との抗原抗体反応により生じる濁りを光学的に測定することができる。

粒子が沈降した後、光源95からの光を、入射光用窓933に対してほぼ垂直に照射する。入射光用窓933から入射した光は、試料液と試薬との混合液を透過する。このとき、直進性の高い光は透過光用窓931を通して出射し、透過光検出用ディテクター941において受光される。また、前記混合液中の反応物により散乱された光は、散乱光用窓932を通して出射し、散乱光検出用ディテクター942において受光される。

[0078] 透過光検出用ディテクター941および散乱光検出用ディテクター942で受光された光の強度に基づき、試料液と試薬との間で生じた反応を測定することができる。

透過光検出用ディテクター941によって求められる吸光度または濁度、および散乱光検出用ディテクター942によって求められる散乱光強度を、試料液と試薬との反応指標として用いることができる。試料液と試薬との反応を測定するために、いずれの指標を用いてもよいが、上記反応による濁りの度合いが低い場合は、散乱光強度を求める方がより高感度な測定が可能である。

[0079] なお、本実施の形態においては、攪拌装置99を他の攪拌装置に代えることも可能である。例えば、図11に示す構造を有する攪拌装置110を用いることも可能である。

図11に示す攪拌装置110は、図7に示した本発明の実施の形態7に係る攪拌装置の上部に蓋119aを配置し、蓋119aに開口部119bを設け、開口部119bに漏斗状のガイド119cを設けられたものである。ガイド119cにはプランジャー92が接続される。

また、同様に図3〜8に示した攪拌装置の上部に蓋、開口部および漏斗状のガイドを設けて得られる攪拌装置を用いてもよい。

[0080] 以上のように、本実施の形態の分析装置100によれば、攪拌装置99をプランジャー92に装着することによって、試料液のサンプリングと同時に迅速かつ簡便に試料液と試薬とを混合・攪拌することができる。

また、本実施の形態においては、攪拌装置99に入射光用窓933、透過光用窓931および散乱光用窓932を設けるとともに、光源95に対して入射光用窓933を垂直になるように配置し、透過光検出用ディテクター941および散乱光検出用ディテクター942の検出面の向きを、それぞれ透過光用窓931および散乱光用窓932に対して垂直に配置している。

そのため、試料液と試薬とを混合・攪拌して得られる混合液を用いて、速やかに抗原抗体反応を分光測定することができる、測定時間をより短縮することができる。また、特に反応の過渡的な変化を測定する場合に、タイムロスが少なく、過渡的变化を確実に捉えることができる。さらに、光学セルへ上記混合液を移し替えるための機構が不要であり、測定装置の構成を簡略化することができる。

産業上の利用可能性

[0081] 本発明に係る攪拌方法およびセルは、簡易な構成で迅速かつ簡便に試料液と試薬とを攪拌することができる。そのため、本発明は、血液や尿等の試料液を化学的に分析する臨床検査等で用いられる免疫化学分析検査装置や生化学分析装置等の検査装置(特にPOCT検査機器)等において有用である。

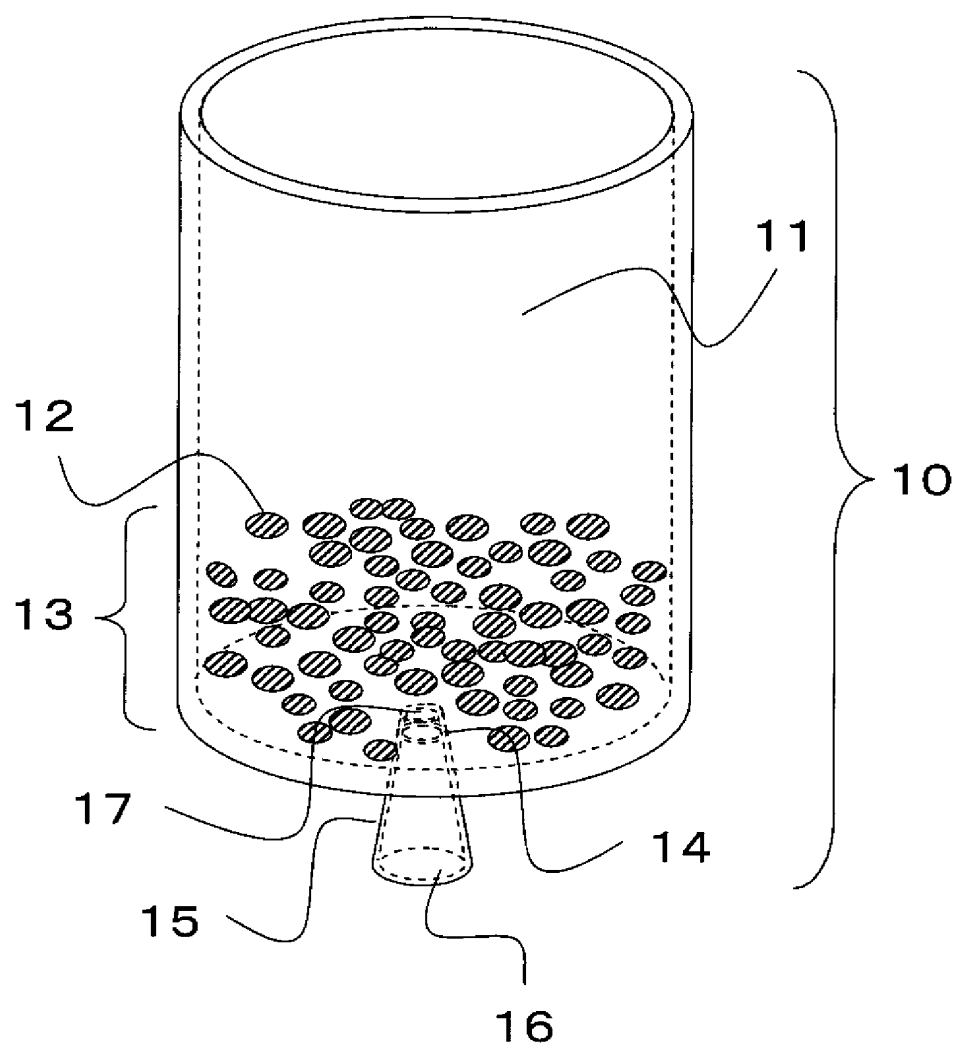
請求の範囲

- [1] 被測定対象物を含む試料液と試薬とを攪拌する方法であって、
(A)複数の粒子および前記試薬を有する試料液保持部と、試料液供給口とを備えたセルを用い、前記試料液供給口から前記試料液保持部に、被測定対象物を含む試料液を供給する工程、および
(B)前記試料液の供給によって前記試料液保持部内において生じた前記試料液の流動に伴う前記粒子の動きにより、前記試料液と前記試薬とを攪拌し、前記試料液と前記試薬と前記粒子とを含む混合液を得る工程を含む、攪拌方法。
- [2] 前記試薬が、前記試料液中に含まれる被測定対象物質と特異的に結合可能な特異結合物質を含む、請求項1記載の攪拌方法。
- [3] 前記混合液において、前記粒子の少なくとも表面の電荷と前記特異結合物質の電荷とが同じ極性を有する、請求項2記載の攪拌方法。
- [4] 前記工程(B)における前記試料液の流動が、前記試料液保持部の内壁面に沿う旋回流である請求項1記載の攪拌方法。
- [5] 複数の粒子および試薬を有する試料液保持部と、試料液供給口とを備え、
前記粒子が、前記試料液供給口から前記試料液保持部内に供給された試料液の流動に伴って移動可能に前記試料液保持部に保持されており、
前記粒子の移動により
前記試料液と前記試薬とが攪拌される、セル。
- [6] 前記試薬が、前記試料液中に含まれる被測定対象物質と特異的に結合可能な特異結合物質を含む、請求項5記載のセル。
- [7] 前記試料液の供給により得られた前記試料液と前記試薬と前記粒子とを含む混合液において、前記粒子の少なくとも表面の電荷と、前記特異結合物質の電荷とが同じ極性を有するように、前記粒子及び前記特異結合物質が調整されている、請求項6に記載のセル。
- [8] 前記試薬が緩衝剤をさらに含み、
前記混合液において、前記粒子の少なくとも表面の電荷と、前記特異結合物質の電荷とが同じ極性を有するように、前記緩衝剤が前記混合液のpHを調整する、請求

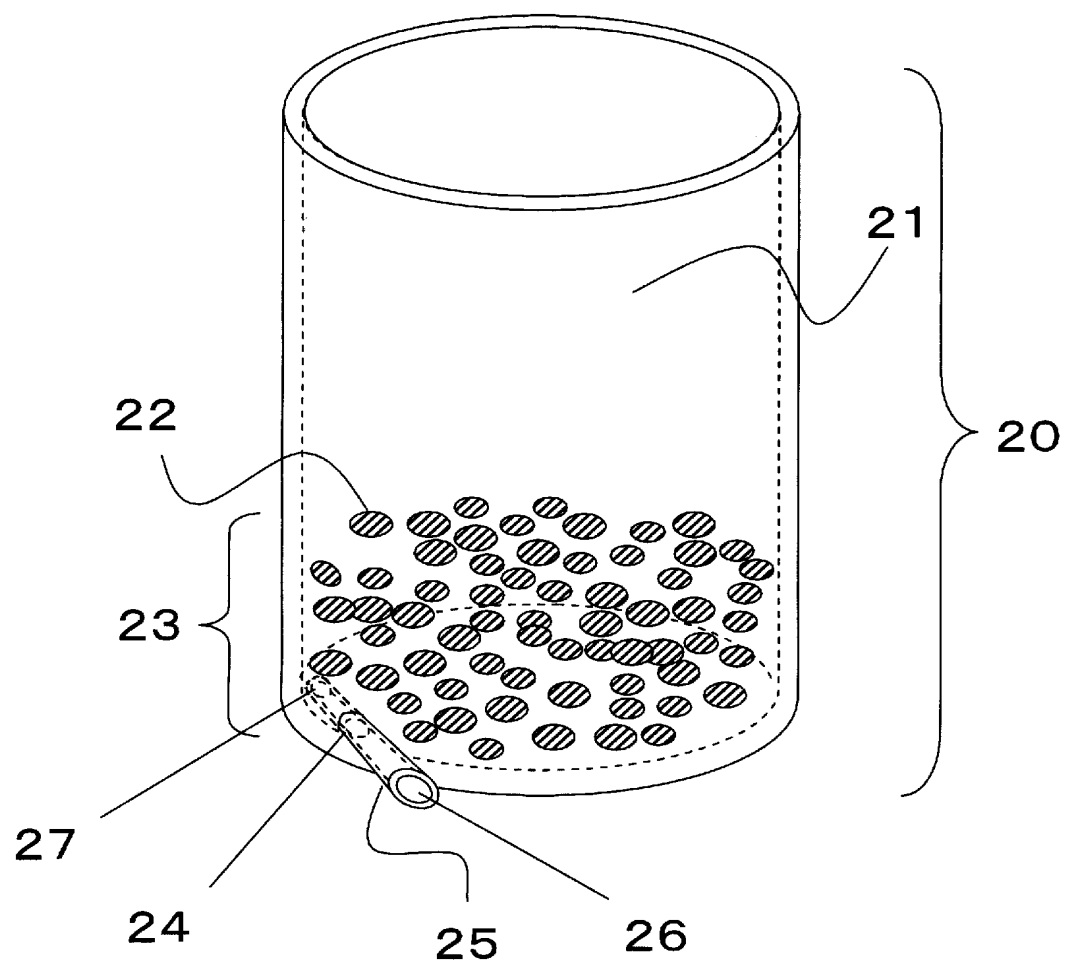
項7記載のセル。

- [9] 前記試薬が前記試料液に溶解するように、前記粒子が前記試薬により被覆されている請求項5記載のセル。
- [10] 前記粒子に、前記特異結合物質が前記粒子に吸着することを阻害する物質が担持されている請求項6記載のセル。
- [11] 前記粒子に、前記被測定対象物と前記特異結合物質との反応を阻害する物質を吸着する物質が担持されている請求項6記載のセル。
- [12] 前記試料液供給口の外側の開口部の口径が、前記試料液供給口の内側の開口部の口径よりも大きい、請求項5記載のセル。
- [13] 前記試料液保持部に光を入射させるための光入射部、および前記試料液保持部から光を出射させるための光出射部を備える請求項5記載のセル。
- [14] 請求項13記載のセルを保持するセル保持部、
前記セルの前記試料液供給口を通して前記試料液保持部に前記試料液を供給するための試料液供給部、
前記セルの前記光入射部に入射する光を出射するための光源、および
前記セルの前記光出射部から出射した光を検出するための光検出部を備え、
前記光検出部において検出された光に基づいて、試料液中の被測定対象物を測定するための測定装置。
- [15] 請求項2記載の攪拌方法に加えて、
さらに、前記試料液保持部に光を入射させるための光入射部、および前記試料液保持部から光を出射させるための光出射部を備えたセルを用い、
(C) 前記光入射部を通して前記保持部内に光を入射させる工程、
(D) 前記光出射部を通して前記保持部外に出射した光を検出する工程、および
(E) 前記混合液中の前記粒子が沈降した後に検出された前記光に基づいて、前記試料液中に含まれる被測定対象物質を測定する工程を含む、測定方法。

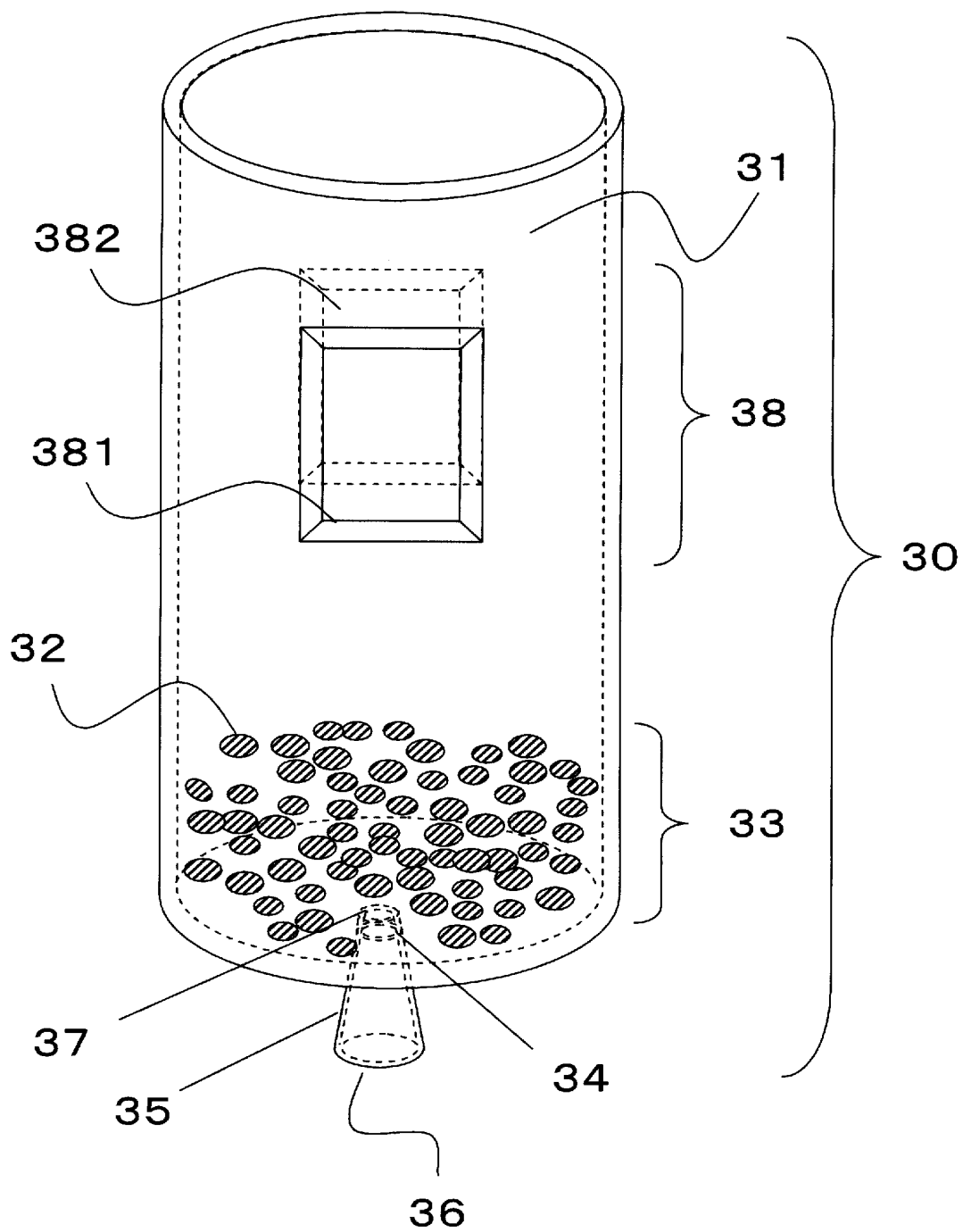
[図1]



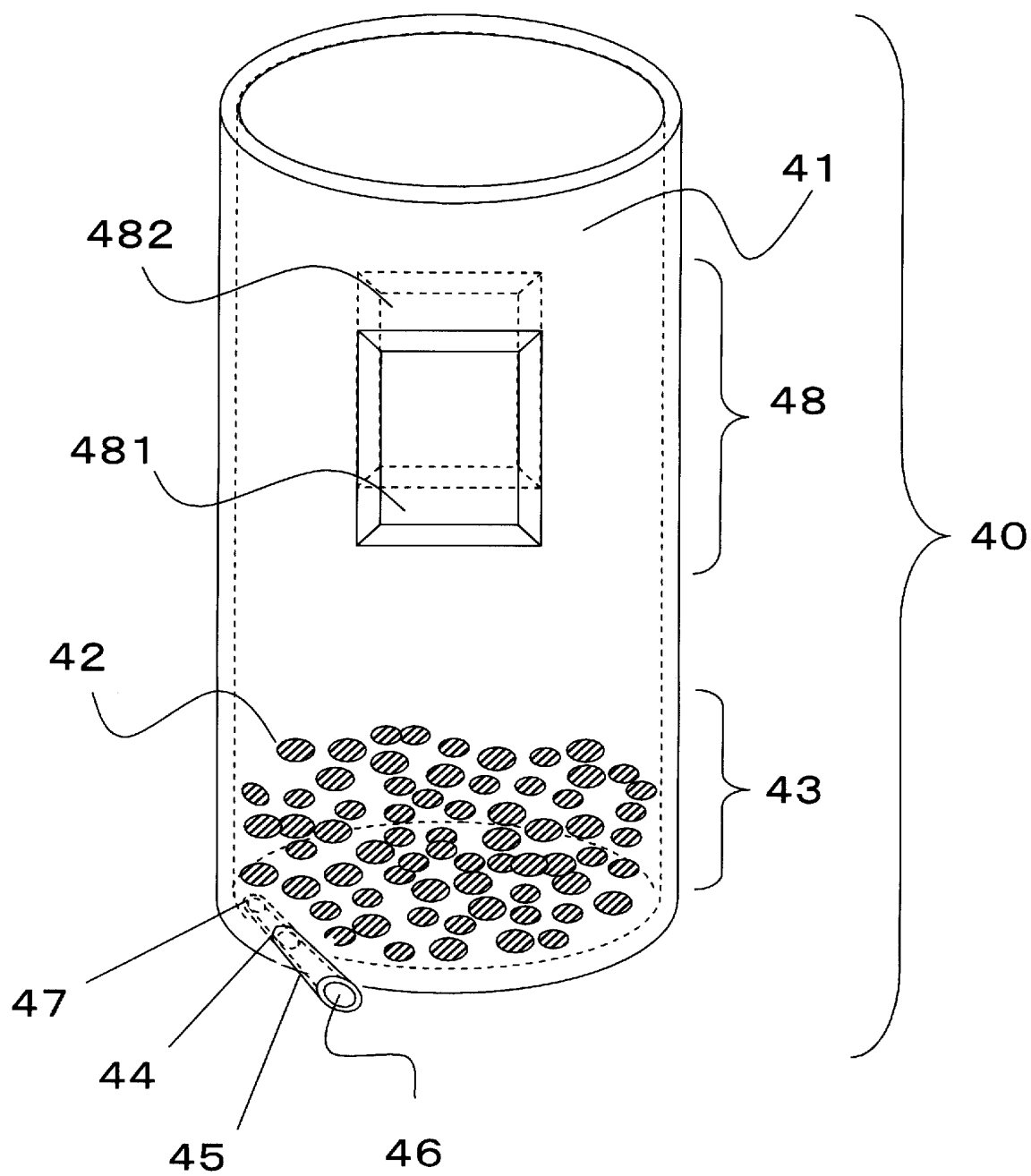
[図2]



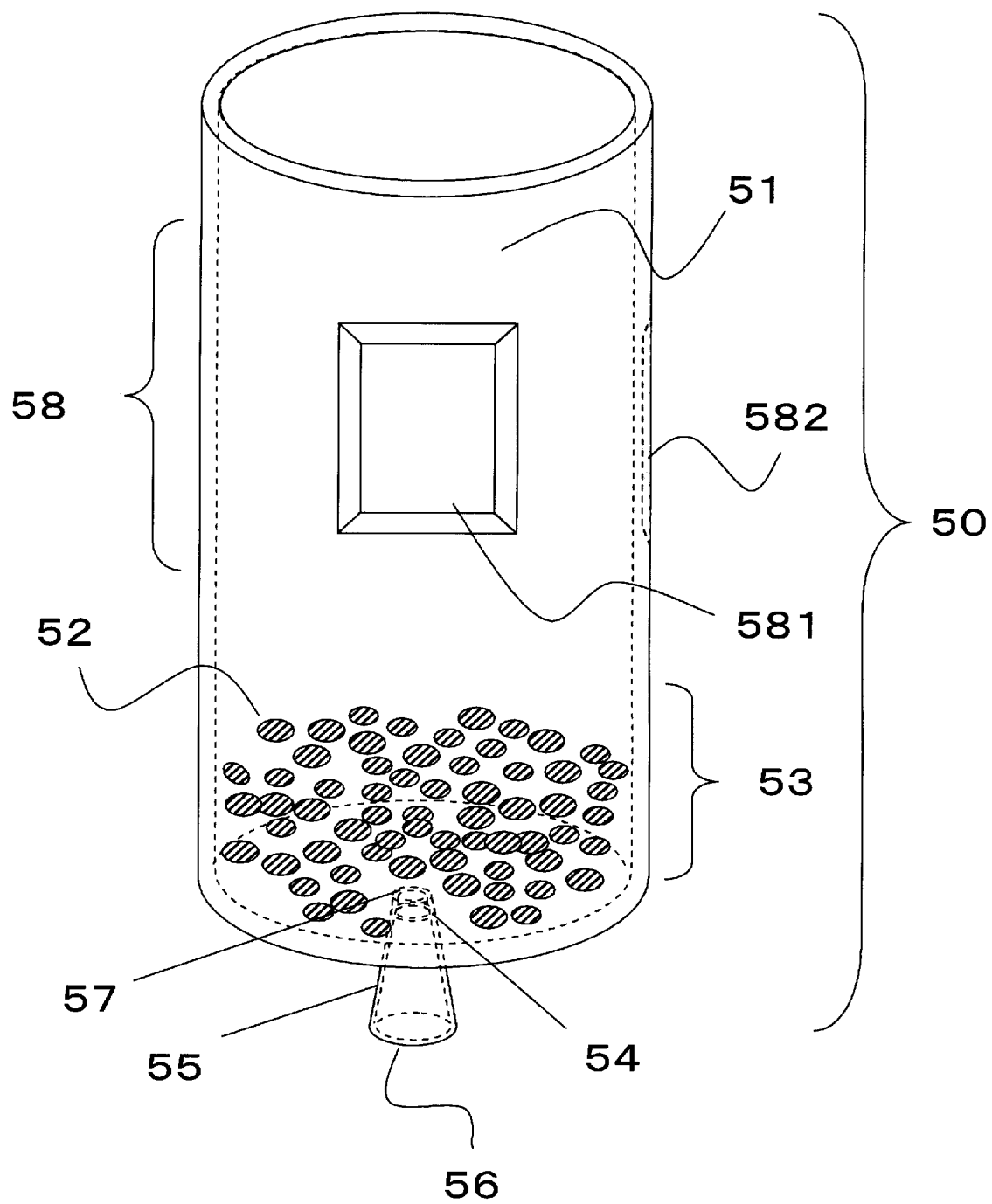
[図3]



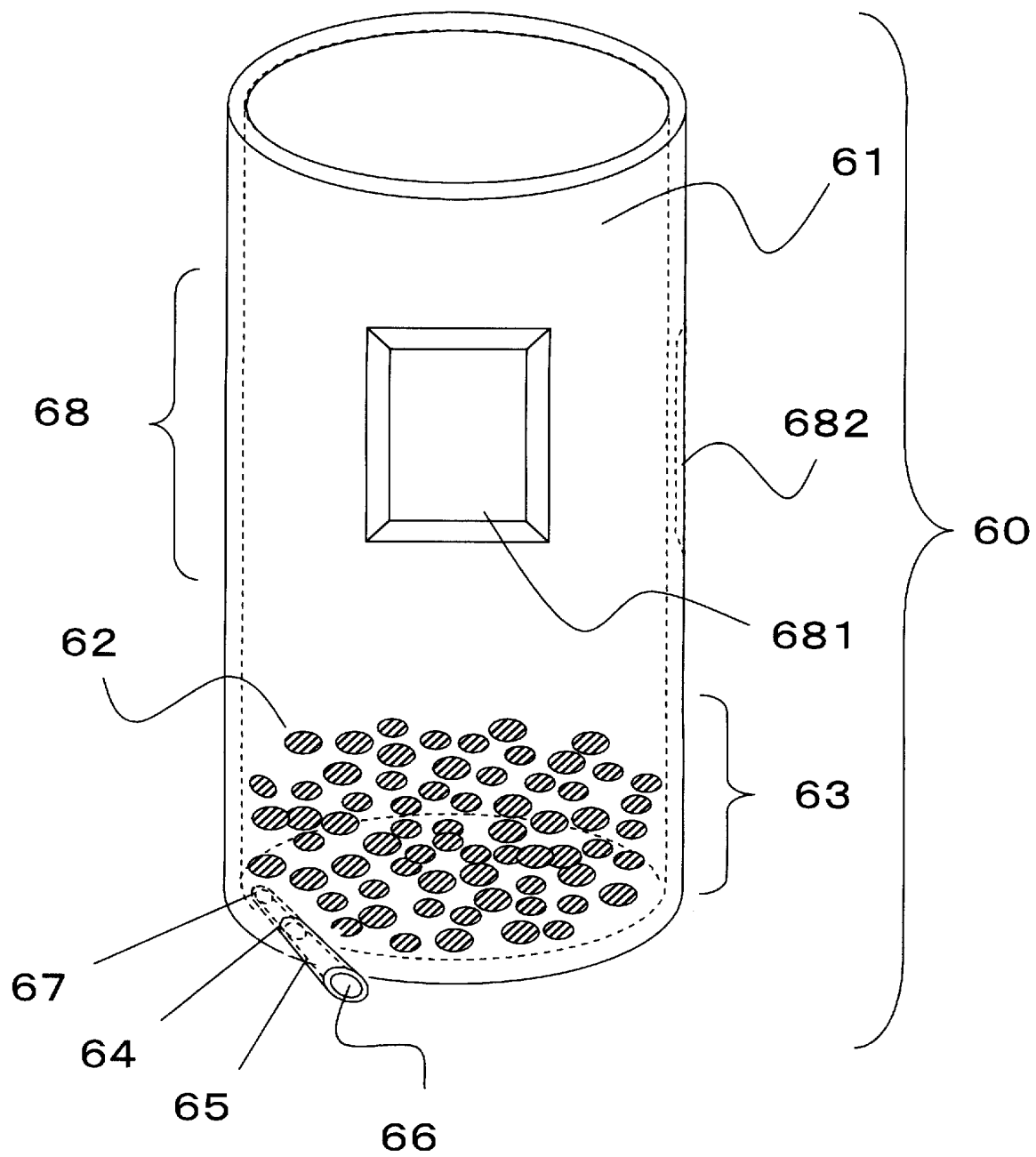
[図4]



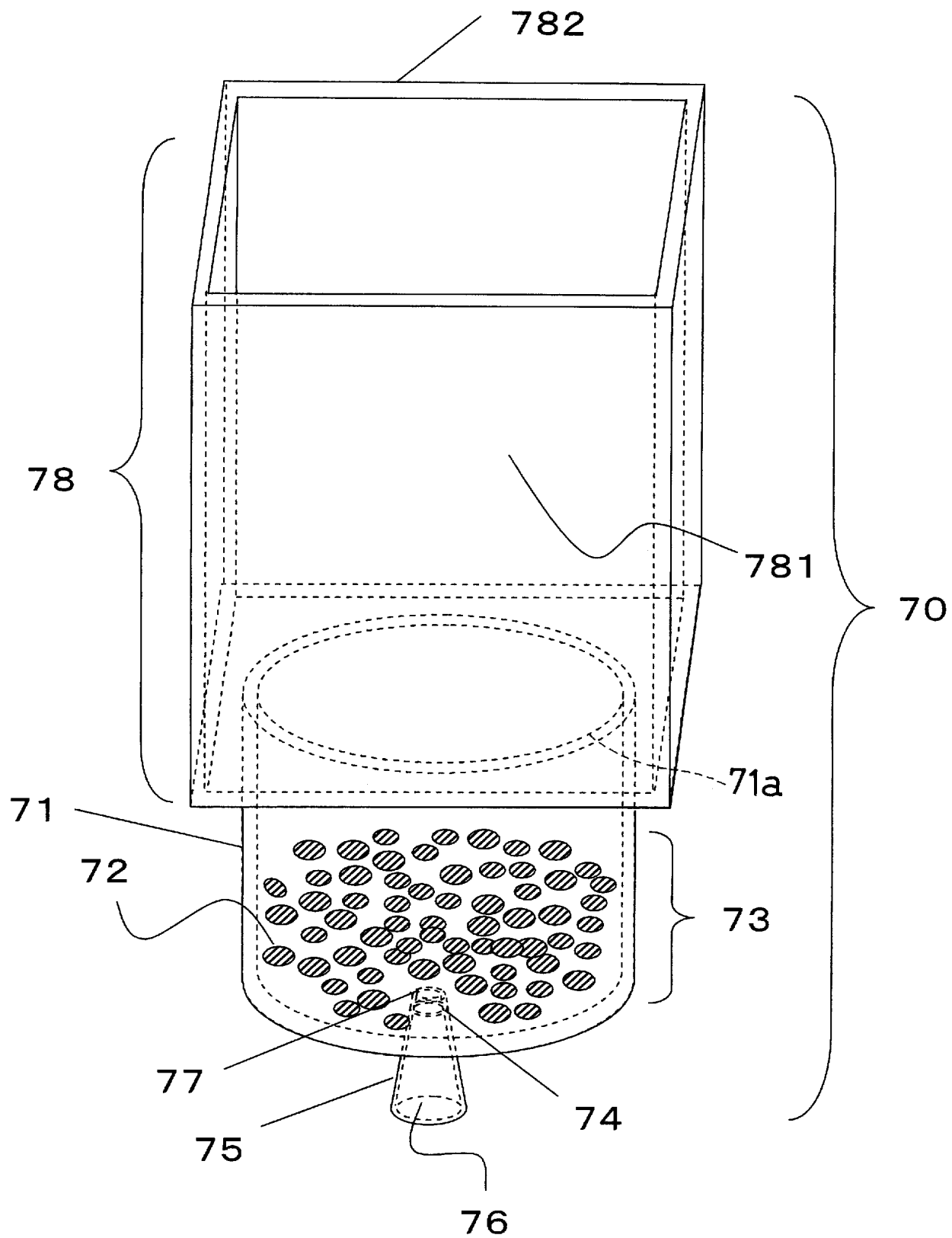
[図5]



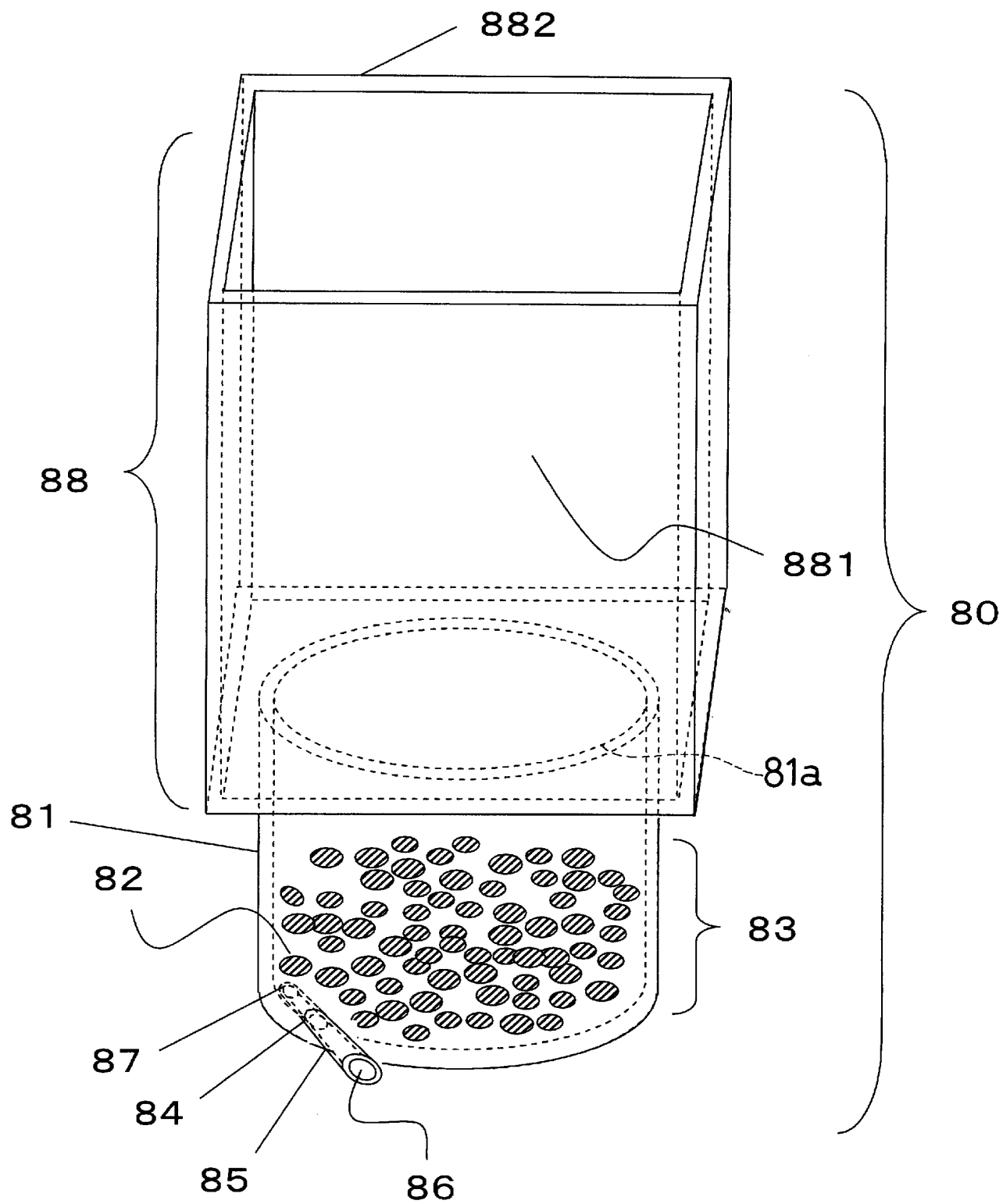
[図6]



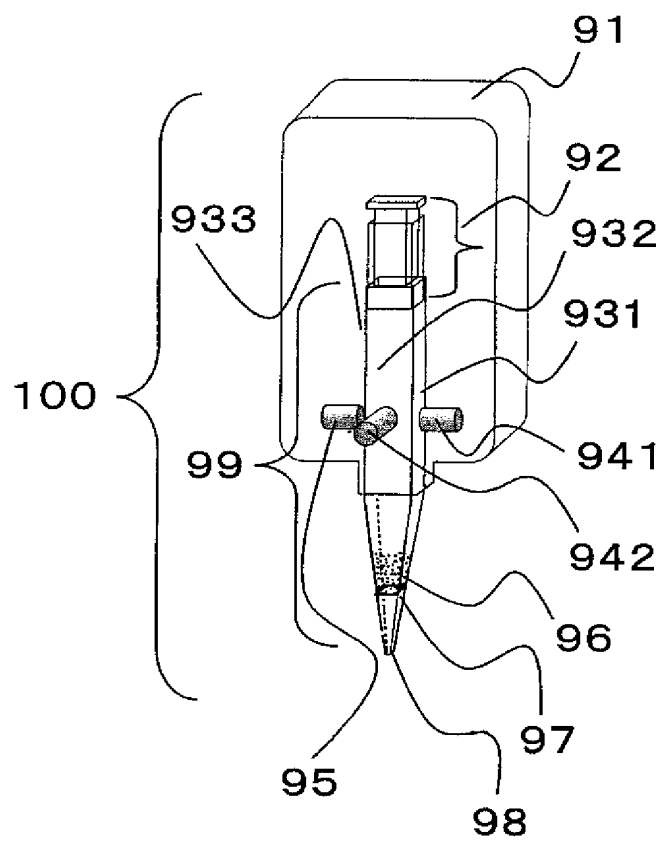
[図7]



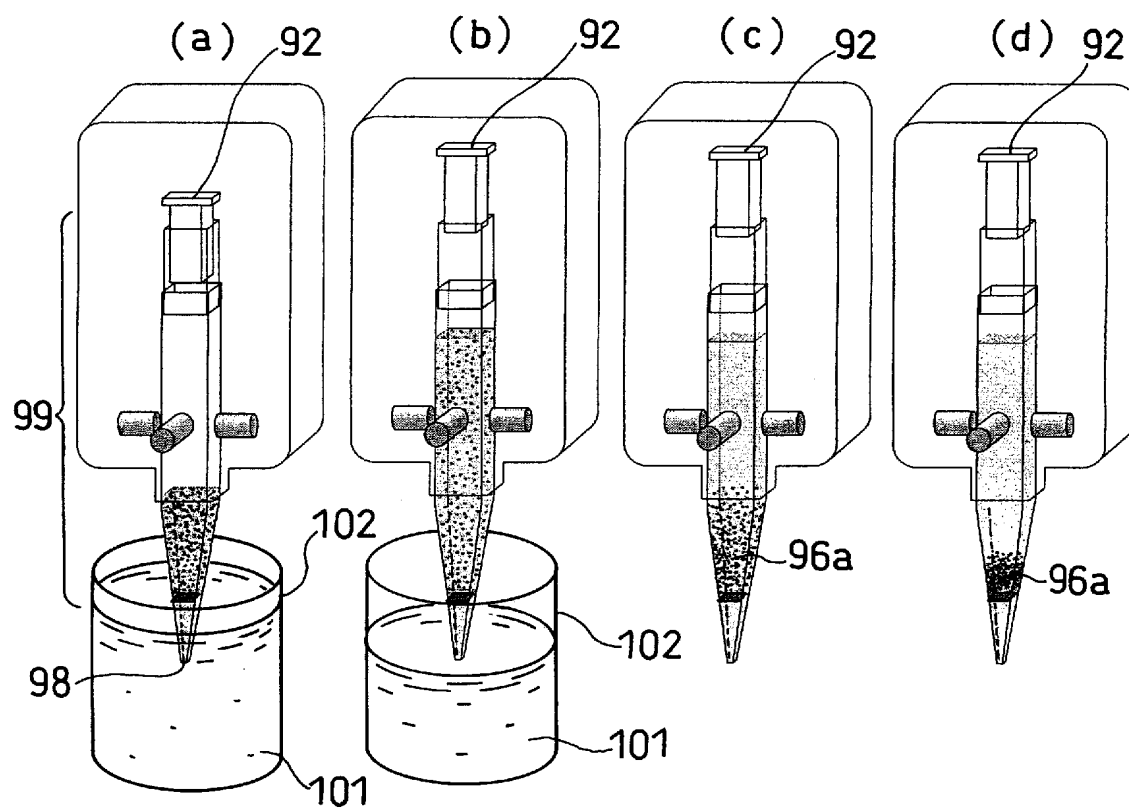
[図8]



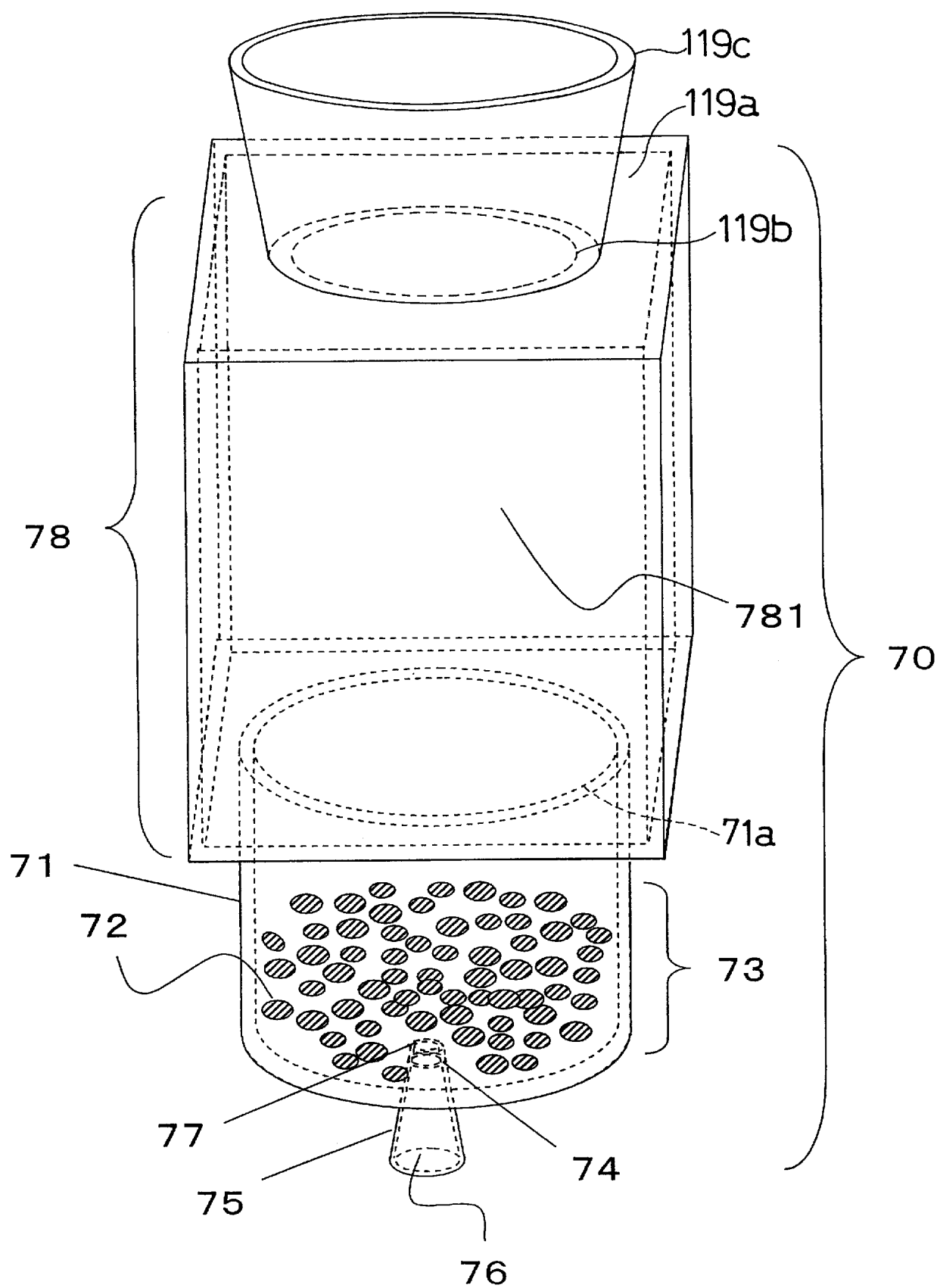
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ G01N35/02, 1/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ G01N1/00-1/44, 35/00-35/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JOIS (JICST FILE)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2003/010513 A1 (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text; all drawings & US 2004/0032590 A1 & EP 1359404 A1	1, 2, 4-6, 9, 12-15 3, 7, 8, 10, 11
Y	JP 2003-254877 A (Aloka Co., Ltd.), 10 September, 2003 (10.09.03), Par. Nos. [0060], [0077]; all drawings (Family: none)	1, 2, 4-6, 9, 12-15
Y	JP 7-174763 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 14 July, 1995 (14.07.95), Full text; Fig. 4 & US 5482864 A1 & EP 0644426 A1	1, 2, 4-6, 9, 12-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20 July, 2005 (20.07.05)

Date of mailing of the international search report
09 August, 2005 (09.08.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005260

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-254472 A (Toshiba Corp.), 19 September, 2000 (19.09.00), Full text; all drawings (Family: none)	1, 2, 4-6, 9, 12-15
Y	JP 2002-311034 A (Hitachi, Ltd.), 23 October, 2002 (23.10.02), Full text; all drawings & US 2002/0182640 A1 & EP 1249703 A2	2, 6, 9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ G01N35/02, 1/38			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ G01N1/00-1/44, 35/00-35/10			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JOIS (JICSTファイル)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO 2003/010513 A1 (松下電器産業株式会社) 2003.02.06, 全文、全図	1, 2, 4-6, 9, 12-15	
A	& US 2004/0032590 A1 & EP 1359404 A1	3, 7, 8, 10, 11	
Y	JP 2003-254877 A (アロカ株式会社) 2003.09.10, 【0060】、【0077】、全図 (ファミリーなし)	1, 2, 4-6, 9, 12-15	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 20.07.2005		国際調査報告の発送日 09.08.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小野 忠悦 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2 J 3 2 1 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 7-174763 A (エフ・ホフマンーラ ロシユ アーゲー) 1995.07.14, 全文、【図4】 & US 5482864 A1 & EP 0644426 A1	1, 2, 4-6, 9, 12-15
Y	JP 2000-254472 A (株式会社東芝) 2000.09.19, 全文、全図 (ファミリーなし)	1, 2, 4-6, 9, 12-15
Y	JP 2002-311034 A (株式会社日立製作所) 2002.10.23, 全文、全図 & US2002/0182640 A1 & EP 1249703 A2	2, 6, 9